

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-164715

(43)Date of publication of application : 17.09.1984

(51)Int.Cl.

A61K 9/70
// A61L 15/03

(21)Application number : 58-039516

(71)Applicant : NITTO ELECTRIC IND CO LTD

(22)Date of filing : 09.03.1983

(72)Inventor : YOSHIKAWA TOSHIYUKI
OTSUKA SABURO
KINOSHITA TAKASHI
TOKUDA SHOICHI

(54) MANUFACTURE OF MEMBER FOR EXTERNAL USE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a member for external use having improved uniformity and releasability of a chemical without depositing a water-soluble chemical, by coating the surface of a support material with a mixture containing an aqueous or alcoholic solution of the water-soluble chemical dissolved in a solution of a specific adhesive high polymer.

CONSTITUTION: An aqueous and/or alcoholic solution of a water-soluble chemical, e.g. "Clonidine hydrochloride" or quinidine hydrochloride, is incorporated with and dissolved uniformly in a solution of an adhesive high polymer consisting essentially of an alkyl acrylate or methacrylate, preferably having $\leq 10\text{wt\%/wt\%/24hr}$ water absorption at 25°C , and the resultant mixture is then applied onto the surface of a support material, e.g. a plastic film, nonwoven fabric or cloth. 0.5W20wt%, expressed in terms of solid, chemical is suitably added to the high polymer solution. A functional monomer, e.g. acrylic or methacrylic acid, is copolymerized with the above-mentioned adhesive high polymer to impart more cohesiveness, and a hydrophilic alkoxyalkyl acrylate is copolymerized therewith to improve the compatibility with the chemical.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭59—164715

⑫ Int. Cl.³
A 61 K 9/70
// A 61 L 15/03

識別記号 庁内整理番号
7057—4C
6779—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)9月17日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 外用部材の製法

⑮ 特 願 昭58—39516
⑯ 出 願 昭58(1983)3月9日
⑰ 発 明 者 吉川利之
茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内
⑱ 発 明 者 大塚三郎
茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内
⑲ 発 明 者 木之下隆士
茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内
⑳ 発 明 者 徳田祥一
茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内
㉑ 出 願 人 日東電気工業株式会社
茨木市下穂積1丁目1番2号

明 細 書

1. 発明の名称

外用部材の製法

2. 特許請求の範囲

1) (メタ)アクリル酸アルキルエステルを主成分とする粘着性高分子物質溶液に水溶性薬物水及び/又はアルコール溶液を溶解してなる混合物を担持体面に塗設してなることを特徴とする外用部材の製法。

2) 粘着性高分子物質の吸水率が25℃で10%/24h以下である特許請求の範囲第1項記載の外用部材の製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は外用部材の製法に関するものである。

従来このタイプの医療用外部材¹⁾としては、直接高分子物質層中に薬物を添加するか、あらかじめ形成させた高分子物質層表面に適当な溶媒に溶解した薬物溶液を塗布する方法などで製造されている。

しかし直接薬物を高分子物質中に添加して医

療用外用部材を製造する場合、水溶性薬物は高分子物質層中で大半が未溶解状態で存在するため、含量の均一性や放出性に欠けるものである。また適当な溶媒に薬物を溶解させて高分子物質表面に塗布する方法を採用する場合、溶媒が高分子物質に対して適度の親和性(相溶性)を有していることが薬物を高分子物質層表面上に析出させないために必要であるが、親油性の高分子物質表面に水溶性薬物溶液を塗布すると吸着せずに表面に析出する欠点を有する。

本発明者らはかかる観点より鋭意研究を重ねた結果、塩酸クロニジンなどの塩酸塩や、硫酸アトロピンなどの硫酸塩、その他の水溶性薬物を水に対して飽和溶解度以下に溶解させたのち、常温で粘着性を有する高分子物質溶液中に添加混合して均一に溶解させたのち担持体上に該高分子物質層を形成させることにより、含量の不均一性が解消され、又外用部材中での水溶性薬物の析出がなく、放出性に優れた外用部材が得られることを見出した。

即ち本発明は、(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主成分とする粘着性高分子物質溶液中に水溶性薬物水及び／又はアルコール溶液を溶解してなる混合物を担持体面に塗設してなる外用部材の製法を提供するものである。

本発明の製法によれば、粘着性高分子物質層中に水溶性薬物が均一に存在する外用部材が簡単な工程で得られ、しかも均一な放出性を有する外用部材が得られるものである。

本発明に用いられる担持体としては、各種プラスチックフィルムや、不織布、織布、紙、金属箔又はこれとプラスチックフィルムとの積層フィルムなどが使用される。

本発明で用いられる粘着性高分子物質としては、(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主成分とした重合体であり、更に詳しくは(メタ)アクリル酸エチルエステル、(メタ)アクリル酸ブチルエステル、(メタ)アクリル酸プロピルエステル、(メタ)アクリル酸ペンチルエステル、(メタ)アクリル酸ヘキシルエステル、(メタ)アクリル酸オクチルエ

テルなどの親水性アクリル酸アルコキシアリルエステル単量体を共重合成分として使用することも可能である。

上記単量体を単独重合又は共重合した常温で粘着性を有する高分子物質、又は2種以上の重合物を混合した常温で粘着性を付与させた高分子物質としては、皮膚接着性、凝集性などのバランスを保つうえで25℃での吸水率が10%／24h以下のものを選択するのが望ましいものである。ここでいう吸水率とは、25℃の水温にて5cm×5cmの大きさに切断した高分子物質試験片を水中に浸漬し、24時間後の重量増加分と浸漬前の重量との比で定義される。

本発明に用いられる薬物は水溶性薬物であり、水及び又はアルコール類を溶媒とした溶液の形で上記高分子物質溶液中に添加混合される。ここでいう水溶性薬物の「水溶性」とは、日本薬局方の通則にて溶解性を示す用語として定義されている「極めて溶けやすい」、「溶けやすい」、「やや溶けやすい」性質を有することであり、具体的に

ステル、(メタ)アクリル酸2-エチルヘキシルエステル、(メタ)アクリル酸ノニルエステル、(メタ)アクリル酸デシルエステル、(メタ)アクリル酸ドデシルエステル、(メタ)アクリル酸ステマリルエステルなどの(メタ)アクリル酸アルキルエステル単量体を1種又は2種以上の組み合わせで重合してなるものである。

また前記高分子物質に凝集性をより付加させるために、(メタ)アクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、アクリル酸ヒドロキシエチルエステル、アクリル酸ヒドロキシプロピルエステル、(メタ)アクリルアミド、ジメチルアクリルアミドの如き官能性単量体や、アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニルの如きビニルエステル系単量体などを前記(メタ)アクリル酸アルキルエステル単量体に共重合することができる。

また薬物の溶解性向上を目的として、アクリル酸メトキシエチルエステル、アクリル酸エトキシエチルエステル、アクリル酸ブトキシエチルエ

は粉末化した薬物を水中に入れ、20±5℃で5分間毎に強く30秒間振り混ぜた時、30分以内に1g又は1mlの薬物が30ml未満の水に溶解することをいう。

具体的な水溶性薬物としては、塩酸エフェドリン、塩酸クロルプロマジン、塩酸クロニジン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジブカイン、塩酸ブレオマイシンなどの塩酸塩や、硫酸アトロピン、硫酸キニジン、硫酸フラジオマイシンなどの硫酸塩、臭化水素酸スコボラミン、臭化ブチルスコボラミン、臭化ジステグミン、臭化プロバンテリン、などの臭化物、フェノバルビタールナトリウム、ジクロフェナクナトリウムなどのアルカリ金属塩、その他マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、チオテパなどが挙げられ、特に塩酸クロニジンを用いた場合良好な結果が得られる。

本発明の製法で得られる外用部材は、常温で粘着性を有する高分子物質の溶液に固形分で0.5～20重量%の水溶性薬物溶液を添加混合し、担持

体上に形成させるものであり、詳しくは前記水溶性薬物を溶媒に飽和溶解度以下に溶解させたのち、常温で粘着性を有する高分子物質溶液中に添加混合して均一に溶解させたのち担持体上に形成させたものである。

水溶性薬物の溶媒は水及び／又はアルコール類が望ましく、混液の場合は高分子物質との相溶性の点よりアルコール類が多いほど水溶性薬物の溶解性が良好であり、薬物含有高分子物質層中の薬物の含量を高めることができる。

高分子物質溶液の溶媒は高分子物質を調製（重合）する溶媒や、水溶性薬物溶液との混合時の相溶性の点から他の溶媒に置換、又は他の溶媒を添加しても良いが、望ましくは酢酸エチル、トルエン、アセトン、アルコール類、鎖状エーテル類、環状エーテル類の群から1種又は2種以上が組み合わせて使用される。

本発明の製法によれば上記のように調整された薬物含有高分子物質層は、薬物を良溶媒にて溶液状態にして高分子物質溶液中に配合して製造する

概は高分子物質に対して0.5～20重量%の範囲で添加するのが望ましい。

本発明の製法にて得られた外用部材は適用皮膚面に貼付した後、含有する水溶性薬物が有効に放出され、十分な薬理効果を発揮し、しかも薬物の安定性、溶解性が良好なものである。更に適用皮膚面より外用部材を除去する際、高分子物質が適用皮膚面に残存することがなく、しかも皮膚接着性などの特性が良好なものである。

以下に本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲で種々の応用が可能である。

実施例 1

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル90重量部、アクリル酸10重量部よりなる単体配合物に対し、重合開始剤としてAIBN（アゾビスイソブチロニトリル）を0.2重量部用い、酢酸エチル中にて60℃に昇温して重合させ、8時間反応後さらに75～80℃に昇温し、2時間熟成し

ため、薬物は高分子物質への溶解度以上の状態、即ち過飽和状態で含有させることができ、高濃度の薬物を含有する医療用の外用部材が得られるものである。

従って、薬物量に起因して医療治療に必要な血中濃度にあげることができないという不都合を解消でき、医療治療に充分な血中濃度を提供することが出来る。

高分子物質層中での薬物は保溶解状態で均一に溶解されているので未溶解、結晶化が防止され、含量の均一性並びに薬物の放出性の良好な医療用の外用部材が得られる。

本発明の製法により得られる外用部材から薬物をより多く放出させるために、プロピレングリコール、ジエチレングリコール、エタノールの如きアルコール類、サリチル酸、尿素、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジエチルセバケート、界面活性剤の如き助剤を1種以上添加することが出来るが、皮膚接着性、融解性などを考慮すると、これらの添加

で常温で粘着性を有する高分子物質の酢酸エチル溶液を得た。

吸水率は1.44%/24hであった。

次にこのようにして得られた高分子物質溶液（該物質に対する塩酸クロニジンの飽和溶解量は約2重量%である）に飽和溶解度以下に調製された塩酸クロニジン水溶液を添加混合し、ポリエステルフィルム表面に乾燥後の厚みが40μmとなるように塗布、乾燥させ、水溶性薬物含有の外用部材を得た。本実施例で使用した塩酸クロニジンの添加量は120mg/cm²（塩酸クロニジン含有量約3重量%）となるように設定した。

得られた外用部材中での塩酸クロニジンの溶解性は良好であり、未溶解物や結晶の析出は観察されず、経日変化における塩酸クロニジンの安定性は極めて良好であった。更に貼着適用した場合の塩酸クロニジンの放出性も良好で治療に充分な有効血中濃度が得られた。また剝離除去した後の糊残り現象や適用皮膚面のカブレなどはなかった。

実施例 2

アクリル酸ノニルエステル 55 重量部、酢酸ビニル 25 重量部、アクリル酸 2-メトキシエチルエステル 20 重量部よりなる単量体混合物に対し、重合開始剤として BPO (過酸化ベンゾイル) を 0.3 重量部用い、トルエン中にて 65℃ に昇温して重合させ、8 時間反応後、さらに 75～80℃ に昇温して 2 時間熟成して常温で粘着性を有する高分子物質のトルエン溶液を得た。吸水率は 8.9 % / 24 h であった。

次にこのようにして得られた高分子物質溶液 (該物質に対する硫酸アトロピンの飽和溶解量は約 3.1 重量%である) に飽和溶解度以下に調製された硫酸アトロピンの水/メタノール (50/50 重量%) 溶液を添加混合し、ポリエチレンフィルムの上に乾燥後の厚みが 50 μm となるように塗布、乾燥させ、水溶性薬物含有の外用部材を得た。本実施例で使用した硫酸アトロピンの添加量は 200 μg/cm² (硫酸アトロピン含有量約 5 重量%) となるように設定した。

得られた外用部材中での硫酸アトロピンの溶解

13

飽和溶解量は約 4.6 重量%である) に飽和溶解度以下に調製されたジクロフェナク-ナトリウムのエタノール溶液とジメチルスルホキシド 10 部を添加混合し、不織布の表面に乾燥後の厚みが 30 μm となるように塗布、乾燥させ、水溶性薬物含有の外用部材を得た。本実施例で使用したジクロフェナク-ナトリウムの添加量は 400 μg/cm² (ジクロフェナク-ナトリウム含有量約 13 重量%) となるように設定した。

得られた外用部材中でのジクロフェナク-ナトリウムの溶解性は良好であり、未溶解物や結晶の析出は観察されず、経日変化におけるジクロフェナク-ナトリウムの安定性は非常に良好であった。更に貼着適用した場合のジクロフェナク-ナトリウムの放出性も良好であり、治療に十分な有効血漿中濃度のレベルが維持できた。また剝離除去した後の糊残り現象や適用皮膚面のカブレなどは全くなかった。

比較例 1～3.

各実施例において添加する水溶性薬物を水及び

性は良好であり、未溶解物や結晶の析出は観察されず、経日変化における硫酸アトロピンの安定性は良好であった。更に貼着適用した場合の硫酸アトロピンの放出性も良好であり、治療に十分な有効血漿中濃度の値が得られた。また剝離除去した後の糊残り現象や適用皮膚面のカブレなどは全くなかった。

実施例 3.

アクリル酸ヘキシルエステル 50 重量部、メタアクリル酸ドデシルエステル 40 重量部、アクリル酸 2-ヒドロキシエチルエステル 10 重量部よりなる単量体混合物に対し、重合開始剤として AIBN 0.5 重量部用い、酢酸エチル/エタノール (69/31 重量%) 中にて沸点 (71.8℃) での重合を行ない、10 時間反応させて常温で粘着性を有する高分子物質の酢酸エチル/エタノール溶液を得た。

吸水率は 3.7 % / 24 h であった。

次にこのようにして得られた高分子物質溶液 (該物質に対するジクロフェナク-ナトリウムの

14

／又はアルコール類以外の溶液又は、直接粉末状態で添加混合し、水溶性薬物含有外用部材を得た。

この場合、安定性などは良好であるが薬物の溶解性は著しく悪く、高分子物質中での結晶の析出又は未溶解物が存在し放出性が悪く治療に有効な血漿中濃度が得られなかった。さらに貼着適用する際、皮膚接着性が悪く、貼着後端末ハガレや脱落が生じた。

特許出願人

日 東 電 気 工 業 株 式 会 社

代表者 土 方 三 郎